



TITLE:

# X染色体の構造異常(XP+)を伴った Mixed Gonadal Dysgenesisの1例

AUTHOR(S):

渡辺, 秀輝; 渡瀬, 秀樹; 伏見, 登; 大田黒, 和生

---

CITATION:

渡辺, 秀輝 ...[et al]. X染色体の構造異常(XP+)を伴ったMixed Gonadal Dysgenesisの1例. 泌尿器科紀要 1985, 31(7): 1211-1219

ISSUE DATE:

1985-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118541>

RIGHT:

# X染色体の構造異常 ( $Xp^+$ ) を伴った Mixed Gonadal Dysgenesis の1例

名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大田黒和生教授)

渡 辺 秀 輝  
渡 瀬 秀 樹  
伏 見 登  
大 田 黒 和 生

## A CASE OF MIXED GONADAL DYSGENESIS WITH STRUCTURAL ABNORMALITIES OF X CHROMOSOME ( $Xp^+$ )

Hideki WATANABE, Hideki WATASE,  
Noboru FUSHIMI and Kazuo OTAGURO

*From the Department of Urology, Nagoya City University School of Medicine  
(Chairman: Prof. K. Otaguro)*

An abnormal extra band on the short arm of the X chromosome was found in a 7-year-old reared as a female, of mixed gonadal dysgenesis.

She had ambiguous external genitalia, scoliosis, short stature, mental retardation and motor paralysis of the limbs. Chromosomal analysis revealed the karyotype of  $46, Xp^+ Y$ .

An uterus with fallopian tube, a streak gonad on the left side and a testicle on the right side were discovered at exploratory laparotomy. Bilateral gonads and fallopian tube were removed.

The chromosomal analysis of her normal mother showed the presence of the same abnormal X chromosome ( $46, X Xp^+$ ).

In the literature, we found some cases of intersexuality with  $Xp^+$  in karyotype. The relationship between our own case and these  $Xp^+$  cases was discussed briefly.

Thirty-five cases of mixed gonadal dysgenesis have been reported in Japanese literature, our own case being the 36th case.

**Key words:** Mixed gonadal dysgenesis, X chromosome, Structural abnormality,  $Xp^+$

### 緒 言

染色体検査の一般化とともに、性分化異常症についても各種疾患の臨床報告が増加してきている。それらの報告例のなかには性染色体の構造異常をともなう例も散見され、疾患の症状や原因などとの関係についても論議されている。われわれの教室でも混合型性腺形成不全症にX染色体の構造異常 ( $Xp^+$ ) を認め、その異常X染色体が正常な母親由来のものであることがわ

かった1症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

### 症 例

患 者 A.M., 7歳, 戸籍上女性

主 訴: 外陰部形態異常

家族歴: 両親とも健康で、血族結婚ではない。患者は第2子で、同胞の兄には異常を認めない。母体妊娠中の経過には異常なく、満期正常分娩で、生下時体重

2,450 g であった。

既往歴：生後3カ月目に肺炎に罹患。また1歳3カ月頃に脳性麻痺と点頭てんかんの発症をみている。

現病歴：生後3カ月目の肺炎罹患のため、某院小児科へ入院した時に初めて外陰部形態異常を指摘された。そこでの染色体検査の結果は46,X,Yとのことで男性仮性半陰陽の疑いが持たれた。また尿中17-KS, 17-OHCSは正常で、副腎性器症候群を疑うような酵素欠損や内分泌異常は認められなかった。その後、脳性麻痺と点頭てんかん発症のため外陰部異常については放置されていたが、てんかん発作が薬物治療により鎮静化してきたことと、6歳頃より患児が外陰部をよくいじるようになったことを両親が気にし、外陰部形成手術を希望するようになり当科を紹介され、精査、手術を目的として1983年2月14日に入院した。

現 症：身長 101 cm (4歳相当)、体重 18.5 kg (5歳相当)と身体発育遅延、短軀を認めたが、翼状頸や、外反肘は認めなかった。またいまだ発語がなく知能発達障害を認め、さらに歩行障害と両手の運動麻痺とがみられた。胸腹部理学的所見には異常なく、外性器は陰核肥大と陰唇融合の様を呈しており、鼠径部、外陰部には性腺らしきものを触知しなかった (Fig. 1)。

検査所見：尿所見 異常なし。血液一般所見 赤血球  $509 \times 10^4$ , Hb 12.3 g/dl, Ht 37.0%, 白血球  $4,600$ , 血小板  $37.9 \times 10^4$ 。血液生化学的検査 Na 141 mEq/L, K 4.5 mEq/L, Cl 101 mEq/L, Ca 9.9 mg/dl. GOT 25 U, GPT 11 U, BUN 12 mg/dl, creatinine 0.4 mg/dl, Glucose 87 mg/dl. 内分泌学的検査 Testosterone 0.6 ng/ml, FSH 2.09 mIU/ml, LH 6.68 mIU/ml, 尿中 17-KS 6.2 mg/L, 尿中 17-OHCS 8.9 mg/L. 心電図異常なし。

染色体検査結果：末梢血白血球を用いた染色体検査の結果は20細胞の分析で、すべて46,Y,Xp<sup>+</sup>の構成で、X染色体の短腕に過剰部分を有するものであった。またQ-band法ではY-body陽性が確認された。両親の染色体検査をおこなったところ、父親は46,X,Y,母親は46,X,Xp<sup>+</sup>であり、患児の異常染色体Xp<sup>+</sup>は母親由来のものと考えられた (Fig. 2)。

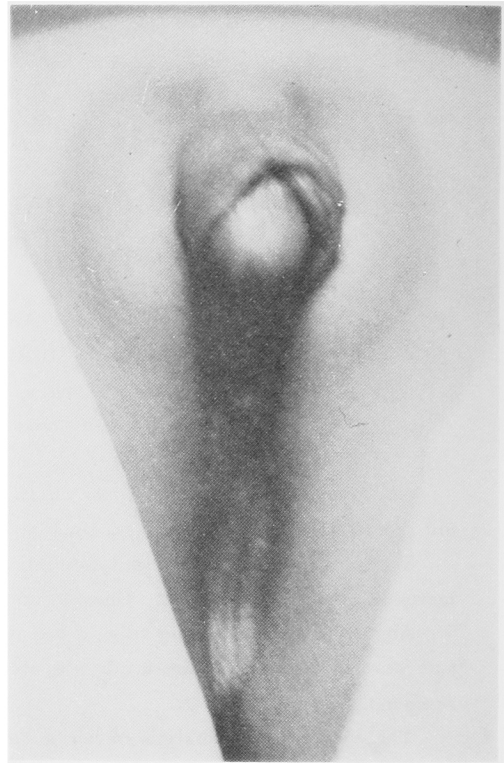


Fig. 1. External genitalia

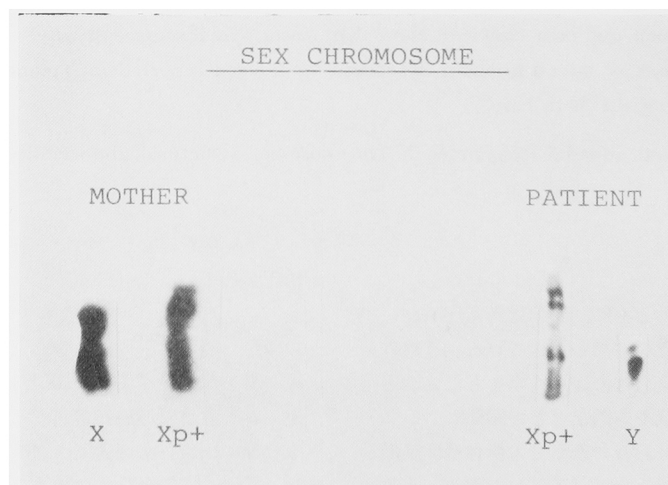


Fig. 2. Sex chromosome of the patient and her mother

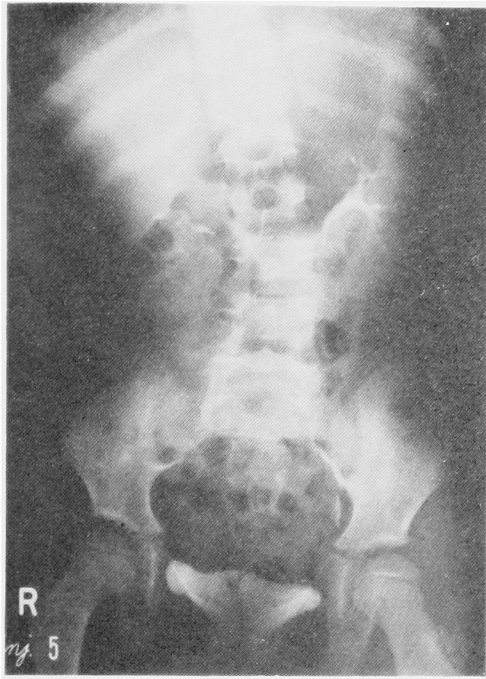


Fig. 3. IVU

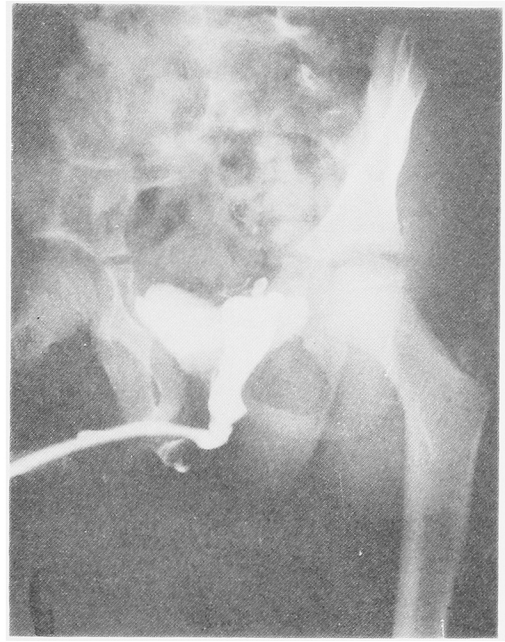


Fig. 4. Retrograde cystourethrogram

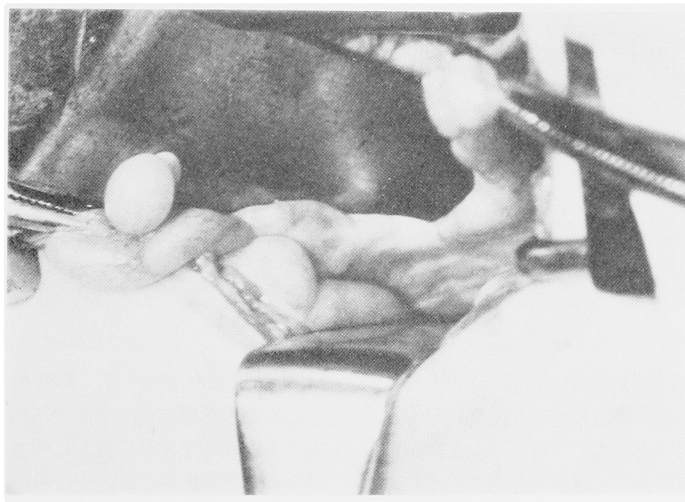


Fig. 5. Internal genitalia and gonads

X線検査所見：胸部単純撮影画像で異常なく，KUB，IVU では脊柱の側弯を認める以外には異常を認めない (Fig. 3). 性器造影にて膀胱とともに腔，子宮および左卵管の描出が見られた (Fig. 4).

手術所見・1983年2月22日，全麻下に女性外陰部形成術と試験開腹術とをおこなった。

開腹所見では膀胱の背側に子宮を認め，その頂部より左右に伸びる卵管様構造物の末端部に右側では小指

頭大の精巣様組織を，左側には性腺らしきものは見つからず，小組織塊を認めるのみであった (Fig. 5). 両側とも卵管様構造物とともに摘出した。子宮は残した。外陰部は陰核龟头を残す方法の形成術をおこなった。

病理組織学的所見 右側の精巣様組織の病理組織所見は精巣上体類似の構造とともに，広い間質が見られるが，小児の精巣に似た精細管構造を認めるものであ



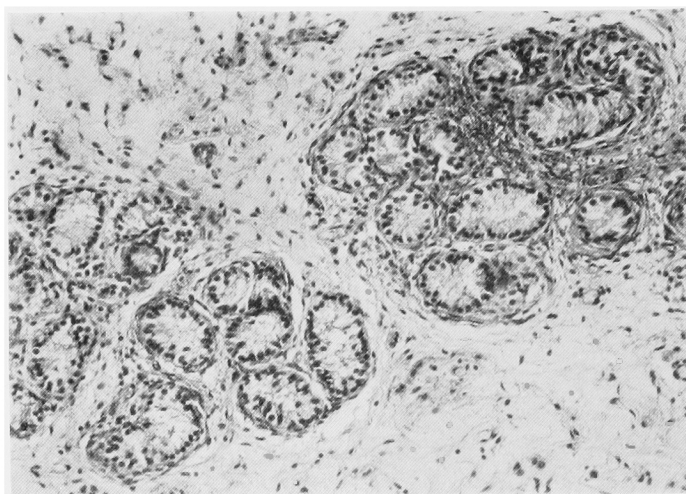


Fig. 6. Right testicular tissue



Fig. 7. Left streak gonad

った (Fig. 6). 左側には性腺としての特徴的所見は見られず、おもに卵巣基質様結合織よりなるいわゆる streak gonad の所見であった (Fig. 7). また左側の卵管様構造物中には、一部に精巣上体、一部に卵管とが同時に存在する所見が見られた (Fig. 8).

以上の所見より、本症例は混合型性腺形成不全症と診断した。

## 考 察

混合型性腺形成不全症 (Mixed Gonadal Dysgenesis, 以下 MGD と略す) は1側の性腺が精巣で、他側が Turner 症候群にみられるような streak gonad であるという非対称的性腺構造を有する性分化異常として定義され<sup>1)</sup>、両性様 (ambiguous) の外陰部形態、

Müller 氏管由来の子宮、卵管などの内性器の発達をみ、性染色体構成としては XO/XY のモザイクを基本とすることなどが特徴としてあげられる。また Davidoff ら<sup>2)</sup> は MGD と他の性分化異常症との関係について性染色体構成と性腺の発達分化の状態より、Turner 症候群、男性仮性半陰陽、真性半陰陽および XY gonadal dysgenesis などとの関連、移行を示し、MGD はそれら疾患群のほぼ中央に位置づけられるものとし、性分化異常の発生機構を考える上で興味ある症候群であるとしている (Fig. 9).

本邦における MGD は武田ら<sup>3)</sup> により集計された30例と、それ以後われわれの調べた範囲で、佐藤ら<sup>4)</sup>、丸田ら<sup>5)</sup>、足木ら<sup>6)</sup>、小西ら<sup>7)</sup>、仲地ら<sup>8)</sup> の各1例を数え、自験例を加えると36例が報告されたことになる



Fig. 8. Left fallopian tube and epididymis-like structure

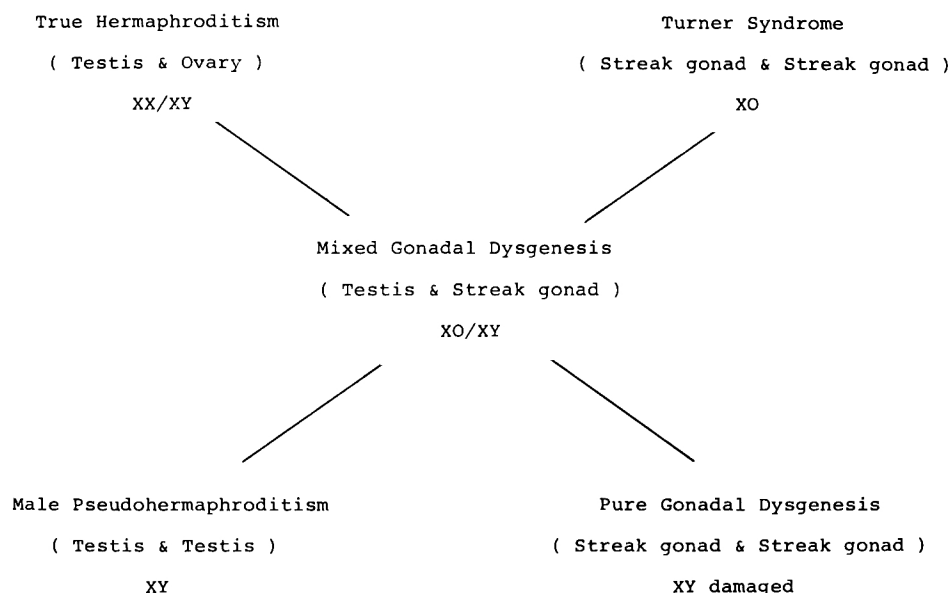


Fig. 9. Relationships of karyotype and gonadal findings of MGD

(Table 1.). これら36例のうち染色体検査未施行の5例を除いた31例の染色体構成を Table 2. に示す. これによると 45XO/46XY のものが14例 (45%) ともっとも多く, ついで 46XY が11例 (35%) と続いている. Zah ら<sup>9)</sup> の欧米集計例 94 例についての分析では 45XO/46XY 例は45例 (55%), 46XY 例は11例 (14%) と XO/XY 型のものが有意に多いようである. 本邦例中, さらに性染色体の構造異常をとまなうものは5例 (16%) にみられ (Table 3). そのうちの4例がY染色体の構造異常であり, X染色体の構造異常を認めたのは自験例のみであった.

染色体に構造異常を起こす原因としては, 放射線や各種の化学的変異原などさまざま考えられるが, これら異常に共通する第一次的变化は生殖細胞の染色体に起った切断 (breakage) である. 切断の大部分はもとどおりに修復されるが, 修復されずに切断されたままになっていたり, もとと違った部分と再結合したような場合に染色体形態に異常を生ずることになる. 主な染色体構造異常には, 欠失, 逆位, 挿入, 転座などの種類があげられる. 自験例の Xp<sup>+</sup> の詳細は未解決であるが, 文献上, 同じように Xp<sup>+</sup> と表現されるX染色体の構造異常が認められた症例が何例か見られ

Table 1. Cases of MGD in Japanese literature (after 1980)

No.	Author Date	Age	Legal sex	Complication	Gonad		Karyotype	References
					rt.	lt.		
31	Satoh 1980	2	M	bilat. ing. hernia rt. complete double pelvis and ureter	testis	streak gonad	45XO/46XY	4
32	Maruta 1980	3m	M		testis	gonadal dysgenesis	45XO/46XYq <sup>-</sup>	5
33	Ashigi 1982	1	F		streak gonad	testis	45XO/46X dic(Y) /40XO +mar	6
34	Konishi 1983	16	M	Turner stigmata horseshoe kidney gonadoblastoma	testis	streak gonad	46XY	7
35	Nakachi 1984	1	F	Turner stigmata	testis	streak gonad	45XO	8
36	Our case	7	F	short stature mental retardation scoliosis	testis	streak gonad	46Xp <sup>+</sup> Y	

Table 2. Karyotypes of MGD

Karyotype	No. of cases	( % )
45XO/46XY	14	( 45 )
46XY	11	( 35 )
45XO	2	( 6 )
other mosaic	4	( 13 )

Table 3. Structural abnormalities of sex chromosome of MGD

Structural abnormalities of sex chromosome	Karyotype	No. of cases
Yq <sup>-</sup>	45XO/46XYq <sup>-</sup>	3
dic(Y)	45XO/46X dic(Y) /40XO +mar	1
Xp <sup>+</sup>	46Xp <sup>+</sup> Y	1

た。まず Turner 症候群症例中の X;X 転座をもつ症例をまとめた牧野<sup>10)</sup> の 20 例中に、46, XXp<sup>+</sup>, 45, X/46, XXp<sup>+</sup>, などの核型として 8 例がみられ、そのなかには Gouw Wie Lie ら<sup>11)</sup> の報告した 無月経症、幼若性器、Turner stigmata、精神薄弱などの徴候を有し、その核型が自験例の母親と同じ 46, XXp<sup>+</sup> と表現される 1 例が含まれている。もう 1 例 Xp<sup>+</sup> と表現される X 染色体構造異常を有する興味ある症例が Bernstein ら<sup>12)</sup> により報告されている。患者（5 歳、女）は強度発育障害と多発奇型を示し、剖検により内性器は女性型、性腺は痕跡的で、組織学的には卵巢間質組織と変性原始卵胞とからなる卵巢遺残物で、その染色体分析にては X 染色体の短腕に過剰部位をもつ 46, Xp<sup>+</sup>Y であり、XY-female と診断されている。さらにその母親（正常表現型を示す）の染色体核型は 46, XXp<sup>+</sup>, 父親は 46, XY であり、異常 X 染色体は母親由来のものであることが示されており、自験例の場合と同様な状況がみられた。ここで自験例を含めたこれらの Xp<sup>+</sup> を有する症例について性染色体に関する知見をふまえて検討を加えてみる。

まず 46, X Xp<sup>+</sup> の核型をもちながら、ある例はターナー症候群、いっぽうでは Xp<sup>+</sup> の carrier ではあるが正常表現型である母親たちが存在する問題がある。卵巢の形成について Hamerton<sup>13)</sup> は、1 本の X 染色体上に未分化性腺の卵巢への分化を決定する構造遺伝子があり、もう 1 本の X 染色体上に卵巢のその後の発達成熟を調節する遺伝子があり完全な卵巢化には 2 本の X 染色体の機能が正常であることが必要としており、この調節遺伝子はヘテロクロマチン X（不活性 X）上にあると考えている。また性腺形成不全症にみられる各種の X 染色体構造異常の分析から、卵巢化遺伝子は X 染色体の短腕の動原体近傍部と長腕上に座位すると考えられている<sup>14,15)</sup> が、調節遺伝子の座位についてはわかっていないようである。そして X 染色体の不活性化<sup>14~16)</sup> として知られている現象について、不活性化は構造異常のある X 染色体に起こることが知られている。これらの研究から Xp<sup>+</sup> をもちながら正常表現型を示す症例では、Xp<sup>+</sup> 染色体に不活性化が起こり、しかもその上に座位する卵巢化遺伝子、調節遺伝子などの欠失や作用異常がなかったものとする

ことができよう。つまり染色体構造異常の第一次的要因である切断が生じる部位は症例ごとに必ずしも同一ではないため、その結果としての異常染色体の機能が異なってくるのは当然で、表現型が症例ごとにかなりの差が生じると説明されることになる。

Bernstein らの XY-female 例では H-Y 陰性であり、H-Y 抗原の過剰生成を調節する機能をもつ X 連鎖の調節遺伝子の重複（短腕の過剰部位）が H-Y 抗原の生成を精巢化に必要な閾値以下に低下させたと推論されており、XY 個体においても Y 染色体の精巢化機能が抑制されれば Xモノソミー個体と同様に、卵巢化が誘導されることになるが、完全な卵巢化は起こらず変性してしまうことを示している。

自験例のような MGD の場合には、精巢化が誘導されながら完結にまで至らないことを意味しており、H-Y 抗原の作用発現異常が示唆され、XO 細胞と XY 細胞の比率により精巢化の程度が決まり、XY 細胞が多いほど精巢化が強まるとされている。自験例の場合、Bernstein らの例と同様に  $Xp^+$  による H-Y 抗原の生成不全が MGD の発生に関与している可能性もある。このような症例からも MGD とターナー症候群、XY gonadal dysgenesis などとの移行や関連性をうかがうことができる。

近年の染色体分染法の進歩により染色体分析は急速に発展し、これらの方法を用いた性分化異常症の性染色体の詳細な分析と H-Y 抗原測定とをおこなうことで、これらの問題がより一層解明されるであろうことが期待される。

## 結 語

7歳女子（戸籍上の性）の MGD で X 染色体の構造異常（染色体分析にて 46,  $Xp^+$ , Y: X 染色体の短腕に過剰部位を認める）をともなう 1 例を報告した。内性器として子宮、卵管を認め右性腺は精巢、左はいわゆる streak gonad であった。また正常表現型の母親の染色体分析の結果 (46, X,  $Xp^+$ )、 $Xp^+$  は母親由来のものであることがわかった。自験例を含め  $Xp^+$  をもつ症例につき若干の文献的考察を加えた。自験例は本邦第36例目にあたる。

本稿の要旨は第33回泌尿器科中部連合総会にて報告した。

## 文 献

1) Sohval AR: Hermaphroditism with "atypical" or "mixed" gonadal dysgenesis: Relationship to gonadal neoplasm. *Am J Med* **36**: 281~

292, 1964

- 2) Davidoff F and Federmann DD: Mixed gonadal dysgenesis. *Pediatrics* **52**: 725~742, 1973
- 3) 武田 克治・大橋 輝久・森岡 政明・大森 弘之: Mixed gonadal dysgenesis の 1 例. *西日泌尿* **42**: 429~435, 1980
- 4) 佐藤和宏・近田龍一郎・目時利林也・松田尚太郎・木村正一: Mixed gonadal dysgenesis の 1 例 (付: H-Y 抗原の測定). *西日泌尿* **42**: 613~618, 1980
- 5) 丸田 浩・熊本悦明: Mixed gonadal dysgenesis 及び variant form に関する検討. *日泌尿会誌* **71**: 983, 1980
- 6) 足木淳男・鈴木唯司: 混合型性腺形成不全の 1 例. *日泌尿会誌* **73**: 1371, 1982
- 7) 小西 平・朴 勺・高山 秀則・友吉 唯夫: Mixed gonadal dysgenesis に伴った Gonadoblastoma の 1 例. *日泌尿会誌* **74**: 2142~2147, 1983
- 8) 仲地研吾・谷風三郎・玉木健雄・伊東 宏: 45, X, H-Y 抗原陰性の Mixed gonadal dysgenesis の 1 例. *臨泌* **38**: 349~351, 1984
- 9) Záh W, Kalderon AE and Tucci JR: Mixed gonadal dysgenesis. A case report and review of the world literature. *Acta Endocr Suppl* **197**: 1~39, 1975
- 10) 牧野佐二郎: 染色体—人類の細胞遺伝—P. 419~421. 医学書院. 東京 1979.
- 11) Gouw Wie Lie CJM and Stalder G: A very large metacentric chromosome in a woman with symptoms of Turner's syndrome. *Cytogenetics* **3**: 427~440, 1964
- 12) Bernstein R, Koo GC and Wachtel SS: Abnormality of the X chromosome in human 46, XY female siblings with dysgenetic ovaries. *Science* **207**: 768~769, 1980
- 13) Hamerton JL: The significance of sex chromosome derived heterochromatin in mammals. *Nature* **219**: 910~914, 1968
- 14) 木川源則: 生殖腺分化機構 (1) —性染色体をめぐって—. *医学のめゆみ* **116**: H-4~H-14, 1981
- 15) 岩動孝一郎・長谷川知子・山田清美: 性分化異常と染色体. *医学のあゆみ* **121**: 677~684, 1982
- 16) Lyon MF: X-chromosome inactivation in mammals. *Advances in Teratology* **1**: 25~

54, Acad Press, N.Y., 1966

H-42～H-51, 1981

17) 木川源則：性分化異常の分類. 医学のあゆみ 117:

(1985年1月29日迅速掲載受付)